

# Utjecaj fitoestrogena iz prehrane na ljudsko zdravlje

---

Iveković, Klara

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:404756>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-19**

Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Science](#)



Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za kemiju

Klara Iveković

**UTJECAJ FITOESTROGENA IZ PREHRANE  
NA LJUDSKO ZDRAVLJE**

Završni rad

Split, 2024.

Ovaj rad izrađen je u Splitu 2024., pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Viljemke Bučević-Popović, a predan je na ocjenu Odjelu za kemiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu u svrhu stjecanja zvanja prvostupnice biologije (univ. bacc. biol.).

*Posebno se zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Viljemki Bučević-Popović na uloženom vremenu i trudu. Također, zahvaljujem svojoj obitelji, cijeloj obitelji Zrnčić i svom splitskom akademskom „powerhouse-u“, Dominiku i Sari. Ipak, najviše zahvaljujem Antei, bez čije pomoći, ali i beskrajne podrške i ljubavi ne bih uspjela privesti ovaj rad kraju.*

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za kemiju  
Ruđera Boškovića 33, 21 000 Split, Hrvatska

Završni rad

### UTJECAJ FITOESTROGENA IZ PREHRANE NA LJUDSKO ZDRAVLJE

Klara Iveković

Biljke mogu sadržavati biološki aktivne spojeve, a jedni od njih su fitoestrogeni, nesteroidni polifenoli sposobni oponašati ili modulirati djelovanje estrogena. Glavne skupine fitoestrogena su flavonoidni i neflavonoidni, čiji je izvor širok raspon biljnih namirnica koji uključuje žitarice, mahunarke, sjemenke i začine. Fitoestrogeni djeluju vezivanjem za estrogenske receptore, što može dovesti do blagotvornih učinaka poput smanjenja ili prevencije simptoma menopauze i osteoporoze, kao i smanjenje rizika od hormonski ovisnih karcinoma. Također mogu pozitivno utjecati na kardiovaskularni, živčani i imunološki sustav. Međutim, moguće su i negativne posljedice, uključujući djelovanje kao endokrini disruptori koji mogu utjecati na razvoj reproduktivnog sustava, fertilitet i funkciju štitne žlijezde. Uz sve veću popularnost biljne prehrane bogate fitoestrogenima, ovi učinci bi mogli doći do većeg izražaja. Ovaj rad nastoji pružiti jasnu sliku o trenutno dostupnim saznanjima o fitoestrogenima, uključujući njihove izvore, mehanizme i učinke djelovanja, kao i njihovu potencijalnu relevantnost u kontekstu povezanosti prehrane i zdravlja.

**Ključne riječi:** fitoestrogeni, estrogenski receptori, izoflavoni, reproduktivno zdravlje

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu

**Rad sadrži:** 27 stranica, 8 grafičkih prikaza i 33 literaturna navoda, izvornik je na hrvatskom jeziku

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Viljemka Bučević-Popović

**Ocjenjivači:** izv. prof. dr. sc. Viljemka Bučević-Popović

doc. prof. dr. sc. Barbara Soldo

izv. prof. dr. sc. Stjepan Orhanović

Rad prihvaćen: 19. rujna 2024.

## Basic documentation card

University of Split  
Faculty of Science  
Department of chemistry  
Ruđera Boškovića 33, 21 000 Split, Croatia

B. Sc. Thesis

### THE IMPACT OF DIETARY PHYTOESTROGENS ON HUMAN HEALTH

Klara Iveković

Plants may contain biologically active compounds, including phytoestrogens, non-steroidal polyphenols that can mimic or modulate the effects of estrogens. The most important groups of phytoestrogens are flavonoids and non-flavonoids, which come from a variety of plant sources, including grains, legumes, seeds and spices. Phytoestrogens exert their effects by binding to estrogen receptors. This can lead to beneficial outcomes such as the reduction or prevention of menopausal symptoms and osteoporosis, as well as a decreased risk of hormone-dependent cancers. They can also have a positive effect on the cardiovascular, nervous and immune systems. However, negative effects are also possible, including their role as endocrine disruptors, which can affect reproductive system development, fertility and thyroid function. With the increasing popularity of plant-based diets rich in phytoestrogens, these effects may become even more pronounced. This paper aims to provide a clear overview of the current state of knowledge on phytoestrogens, including their sources, mechanisms, effects and potential importance in relation to diet and health.

**Keywords:** phytoestrogens, estrogen receptors, isoflavones, reproductive health

Thesis deposited in the library of Faculty of Science, University of Split

**Thesis contains:** 27 pages, 8 pictures, and 33 references, original in: Croatian

**Mentor:** Viljemka Bučević-Popović, *PhD, Assoc. Prof.*

**Reviewers:** Viljemka Bučević-Popović, *PhD, Assoc. Prof.*

Barbara Soldo, *PhD, Assis. Prof.*

Stjepan Orhanović, *PhD, Assoc. Prof.*

Thesis accepted: September 19th, 2024

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. RAZRADA TEME</b> .....	2
2.1. Struktura, klasifikacija i biosinteza fitoestrogena.....	2
2.2. Prehrambeni izvori, bioraspoloživost i metabolizam fitoestrogena .....	5
2.2.1. Izoflavoni .....	6
2.2.2. Prenilflavonoidi.....	9
2.2.3. Kumestani .....	9
2.2.4. Lignani .....	9
2.2.5. Stilbeni .....	11
2.3. Mehanizam estrogenskog djelovanja.....	11
2.4. Utjecaj fitoestrogena na zdravlje .....	14
2.4.1. Reproktivno zdravlje.....	15
2.4.2. Zdravlje kostiju .....	17
2.4.3. Hormonski ovisni tumori .....	18
2.4.4. Kardiometaboličke bolesti .....	19
2.4.5. Kognitivna funkcija.....	20
2.4.6. Imunološki sustav .....	21
2.5. Štetno djelovanje .....	22
2.5.1. Reproktivni sustav.....	22
2.5.2. Tiroidna funkcija .....	24
<b>3. ZAKLJUČAK</b> .....	25
<b>LITERATURA</b> .....	26

# 1. UVOD

Tisućljećima, biljna je prehrana činila glavninu ljudskog unosa kalorija. Međutim, uz nutritivno vrijedne komponente, biljke također mogu sadržavati više skupina bioaktivnih kemijskih spojeva koje mogu imati dugotrajni utjecaj na ljudsko zdravlje. Jedna od njih su fitoestrogeni (grč. *phyto-*: „biljni“ + estrogen). Ovaj pojam opisuje raznoliku skupinu nesteroidnih polifenolnih spojeva prirodno prisutnih u biljnom tkivu (Dixon, 2004). U biljkama su prisutni kao sekundarni metaboliti u centralnoj vakuoli (Dixon, 2004), a imaju raznolika antibakterijska, antivirusna, antifungalna i antioksidativna svojstva (Ionescu et al., 2021). Mogu se sintetizirati u razdoblju stresa, uslijed UV-zračenja ili kao odgovor na patogene (Ionescu et al., 2021), a imaju i potencijalnu ulogu u zaštiti od predatora poput insekata ili čak sisavaca jer utječu na njihovu plodnost (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Specifična struktura fitoestrogena zaslužna je za njihovo zajedničko obilježje, a to je sposobnost izazivanja biološkog odgovora u sisavaca oponašanjem ili modulacijom djelovanja estrogena (Dixon, 2004). Estrogeni su skupina endogenih steroidnih hormona koje nalazimo kod ljudi i ostalih kralježnjaka. Iako se uobičajeno smatraju spolnim hormonima, imaju ulogu u proliferaciji, diferencijaciji i funkciji mnogih ciljnih tkiva u čitavom tijelu (Guyton, 2017). Sam naziv duguju svojoj važnosti u estrusu (lat. *oestrus*: „ljubavna pomama“), skupu fizioloških promjena u ženki sisavaca povezanih s razdobljem parenja (menstrualni ciklus u žena) (Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2013. - 2024). Učinak biljnih tvari na reproduktivno zdravlje životinja uočen je već 1920-ih, a australska ovčja „bolest djeteline“ 1940-ih (smanjena plodnost, abnormalna laktacija, deformacije spolnih organa...) dovela je do istraživanja estrogenske aktivnosti u novootkrivenim spojevima prisutnim u njihovoj prehrani (Poluzzi et al., 2014). Pojam „fitoestrogen“ se prvi put pojavio krajem 1980-ih, a od tada je stavljen sve jači naglasak na njihov potencijalni učinak na zdravlje sisavaca, u prvom redu ljudi (Dixon, 2004). Iako je zabilježen utjecaj na brojne fiziološke i patološke procese, postoje problemi u razumijevanju i samoj praktičnoj primjeni fitoestrogena kao što su višestruko ciljno djelovanje i mehanizmi djelovanja, nepodudarnost rezultata eksperimentalnih i kliničkih istraživanja kao i nemogućnost da se točno utvrdi razina ukupne izloženosti fitoestrogenima kod pojedine osobe. Trenutno su kandidati za prevenciju i liječenje simptoma vezanih uz funkciju estrogena (klimakterijski simptomi, hormonski ovisni karcinomi dojke i prostate, osteoporoza, plodnost...), ali i za kardiovaskularne, neurodegenerativne, imunološke i metaboličke bolesti (Sirotkin, 2014).

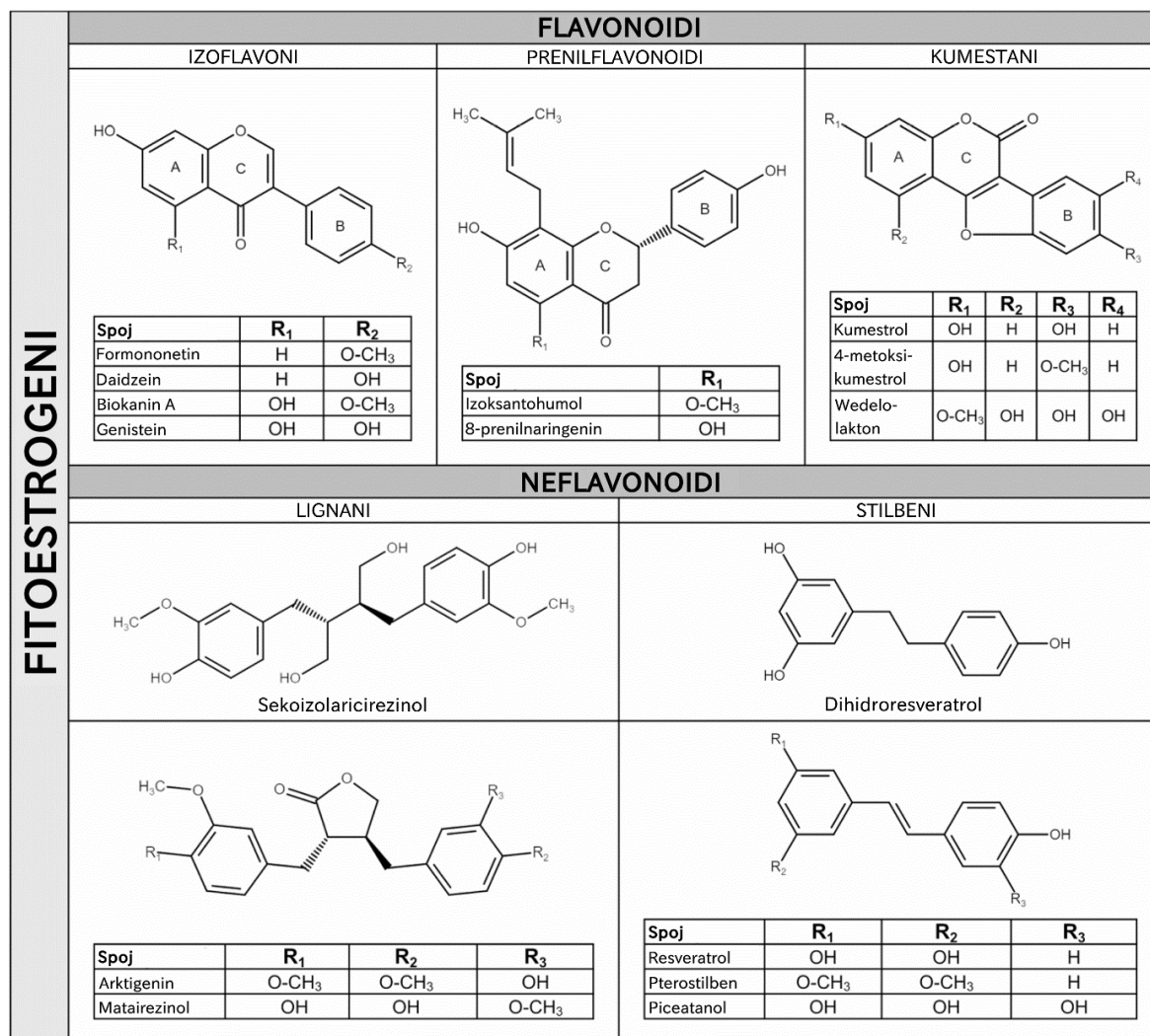


Cilj ovog rada je ispitati kako konzumacija fitoestrogena putem prehrane utječe na zdravlje ljudi, uključujući određivanje mogućih koristi i rizika povezanih s njihovim unosom, kao i njihov potencijal u sprječavanju razvoja kroničnih bolesti.

## 2. RAZRADA TEME

### 2.1. Struktura, klasifikacija i biosinteza fitoestrogena

S obzirom na kemijsku strukturu, fitoestrogeni se primarno dijele na flavonoidne (reprezentativne skupine: izoflavoni, prenilflavonoidi i kumestani) i na neflavonoidne (reprezentativne skupine: stilbenoidi i lignani) fitoestrogene (slika 1.), a daljnja podjela obuhvaća široki spektar kemijskih spojeva. Među njima, estrogenski *in vitro* potencijal može varirati (slika 2.).



Slika 1. Podjela i kemijska struktura reprezentativnih fitoestrogena. Preuzeto i prilagođeno iz Ionescu, S. i dr. *Antioxidants* **10** (2021) 1893

Flavonoidnu osnovu (15 C; C6–C3–C6) čine dva benzenska prstena (A i B) povezana heterocikličkom piranskom strukturom (C) (slika 1.). Većina biljnih flavonoida postoji u obliku glikozidnih konjugata. Kao tri najvažnije skupine flavonoidnih estrogena izdvajaju se izoflavoni, prenilflavonoidi i kumestani zbog relativno visokog estrogenskog potencijala i/ili značajne koncentracije u ljudskoj prehrani. Međusobno se razlikuju po načinu povezanosti B i C prstena, kao i stupnju zasićenosti, oksidacije i hidroksilacije C prstena (Sirotkin, 2014).

Izoflavoni se u biljkama sintetiziraju fenilpropanoidnim putem sekundarnih metabolita (Ionescu et al., 2021). Osim kao glikozidi (genistin, daidzin, glicitin), u biljnom tkivu mogu u manjoj mjeri biti prisutni kao hidroksilirani aglikoni (genistein, daidzein, glicitein) ili 4' *O*-metilirani derivati aglikona (biokanin A i formononetin) (Ionescu et al., 2021) koji se u jetri mogu transformirati u hidroksilirane aglikone (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Prisutnost hidroksilne skupine i šećera povećava njihovu topljivost u vodi, dok ih metilne skupine čine topljivijima u masti (Ionescu et al., 2021). Izoflavoni se u tijelu brže i bolje apsorbiraju u aglikonskom obliku. Kako bi se glikozidni oblici mogli apsorbirati, potrebna je njihova hidroliza u aglikone posredovana crijevnim ili bakterijskim enzimima (Desmawati & Sulastri, 2019). Daljnji metabolizam daidzeina u crijevima kod ljudi može uključivati transformaciju u estrogenski manje (*O*-demetilangolenzin; *O*-DMA) ili više (*S*-ekvol) aktivan spoj (slika 3.). *O*-metilacija izoflavona smanjuje njihov *in vitro* estrogenski potencijal, dok izoprenilacija metiliranih izoflavona može povećati estrogensku aktivnost (slika 2.) (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023).

Prisutnost hidrofobnog prenilnog radikala na atomu C8 A prstena u prenilflavonoidima povećava apsorpciju prenilflavonoida i njegove biološke funkcije ubrzavanjem interakcija s fosfolipidnim slojem plazmatske membrane ili hidrofobnim ciljnim proteinima. Predstavnicima prenilflavonoida su ksantohumol (XN), izoksantohumol (IX), 6-prenilnaringenin (6-PN) i 8-prenilnaringenin (8-PN).

Kumestani su produkti oksidacije pterokarpana, prekursora izoflavonoidnih fitoaleksina. Sastoje se od benzoksazola vezanog za kromen-2-on. Predstavnik je kumestrol (COUM), derivat daidzeina, koji, uz svoju flavonoidnu osnovu, također sadrži furanski prsten na spoju između C i B prstena i hidroksilne skupine na C4 i C7. Ostali kumestani uključuju 4-metoksikumestrol, repensol, wedelolakton i njihove derivate (Ionescu et al., 2021). Iako kumestrol ima relativno visoku estrogensku aktivnost (slika 2.), pojavnost mu je bez prevelikog kliničkog značenja u ljudskoj prehrani većine populacije (kao i prenilflavonoidima) (Dixon, 2004).

Neflavonoidni fitoestrogeni u svojoj osnovi sadrže fenolne kiseline u konformacijskom obliku benzoične (C6-C1) ili cimetine (C6-C3) kiseline, a najvažniji predstavnici su lignani i stilbeni. Stilbeni su neflavonoidi koji sadrže dva fenilna ostatka povezana etilenskim mostom koji stvara dva izomera (*cis* i *trans*), s *trans*-izomerom kao stabilnijim i biološki aktivnijim izomerom. Sintetiziraju se fenilpropanoidno-acetatnim putem kao odgovor obrambenog sustava biljke, kao u slučaju flavonoida. Iako obuhvaćaju veliku skupinu spojeva, najistraživaniji su monomerni stilbeni resveratrol, pterostilben i piceatanol (Ionescu et al., 2021). Biosinteza lignana započinje metabolizmom fenilalanina, odnosno, proizvodnjom monolignola, prekursora lignina i lignana. Strukturno, lignani su stereospecifični dimeri monolignola međusobno povezani na C8 položajima, a dodatno mogu biti povezani laktonskim ili ugljikovim vezama. Posjeduju veliku strukturnu raznolikost i prisutni su u biljkama kao aglikoni, glikozidi s jednom ili više šećernih skupina, esterificirani glikozidi ili kao biooligomeri (Ionescu et al., 2021). Najproučavaniji aglikonski oblici lignana iz prehrane su sekoizolaricirezinol (Seco), laricirezinol (Lari), pinorezinol (Pino) i matairezinol (Mat) (Corona et al., 2020), a ostali uključuju siringarezinol, sezamin, sezamolin i mediorezinol (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Iako oni sami nemaju estrogensku aktivnost, prekursori su estrogenski aktivnih molekula, enterolignana enterolaktona (ENL) i enterodiola (END) koje proizvodi crijevna mikroflora. Glikozilirani Seco (sekoizolaricirezinol diglukozid, SDG), najčešći je prehrambeni lignan (Corona et al., 2020).



**Slika 2.** Usporedba *in vitro* relativnih estrogenskih potencijala za reprezentativne fitoestrogene. S lijeva na desno: 8-prenilnaringenin, kumestrol, hidroksilirani izoflavoni, enterolignani i metoksilirani izoflavoni. Preuzeto i prilagođeno iz M.C. Canivenc-Lavier i C. Bennetau-Pelissero, *Nutrients* **15** (2023), 317

## 2.2. Prehrambeni izvori, bioraspoloživost i metabolizam fitoestrogena

Izloženost fitoestrogenima primarno se ostvaruje biljnom prehranom ili medicinskim pripravcima biljnog podrijetla. Unosimo ih ili u već estrogenski aktivnoj formi ili u obliku prekursora bez estrogenske aktivnosti (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Prisutni su u širokom spektru namirnica, uključujući začine (češnjak, celer, peršin, hmelj), žitarice (pšenica, riža), sjemenke (lan, kava), mahunarke (soja, grah, crvena djetelina), povrće (mrkva, krumpir, batat) i voće (datulje, nar, trešnje, jabuke, konopljika) (Poluzzi et al., 2014).

Uz rastuću popularnost biljne prehrane, svakodnevno se povećava i globalni unos hrane bogate fitoestrogenima, kao i populacija izložena značajnim razinama fitoestrogena. Izloženost znatno varira na razini populacija kao i pojedinca, a korelira s prehrambenim navikama istih. Prehrana bogata fitoestrogenima najviše je zastupljena u azijskoj tradicionalnoj kuhinji, odnosno, u usporedbi sa zapadnima, azijske populacije konzumiraju puno veće količine biljne hrane, ponajprije soje i sojinih prerađevina, glavnog izvora fitoestrogena u hrani (Desmawati & Sulastri, 2019). U nekim zemljama Istočne Azije (primjerice, Kina ili Japan), unos na pojedinačnoj razini može doseći i >70 mg/dan. Iako je gornja granica visoka, medijan je puno niži (primjerice, ~14 mg/dan u slučaju Kine). U zemljama Zapada, na populacijskoj razini unos rijetko doseže vrijednosti veće od nekoliko miligrama dnevno, ali u subpopulacijama, poput vegana i vegetarijanaca, taj broj se može znatno povećati. Pretpostavlja se da izoflavoni nemaju znatan estrogenski učinak u dozama ispod ~20 mg/dan. Najveći akter je soja i njene prerađevine, čije uključenje u prehranu može višestruko umnožiti dnevni unos. Izloženost pak varira o stupnju prerađenosti. Primjerice, cjelovita soja, za razliku od svojih prerađevina, može sadržavati i do deset puta više izoflavona (Poluzzi et al., 2014).

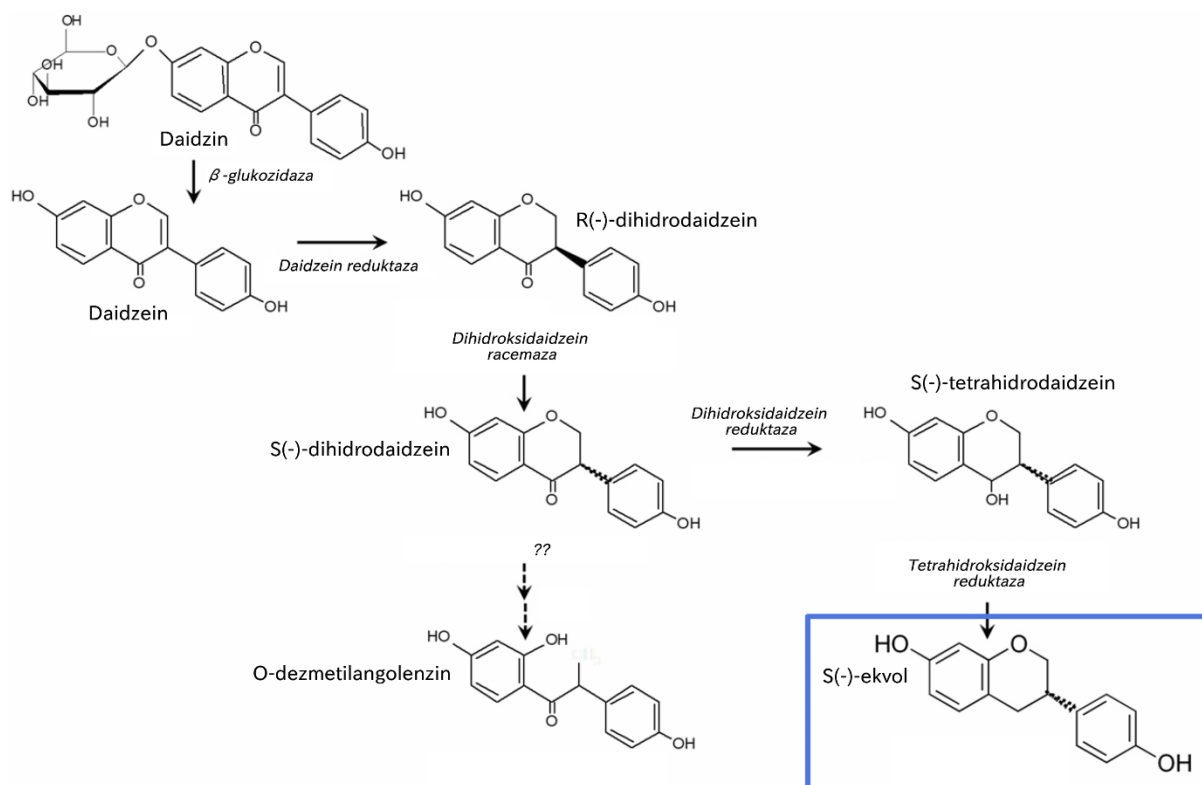
Sami utjecaj unesenih fitoestrogena određuje njihova bioraspoloživost i metabolizam. Općenito, ključni čimbenici koji utječu na kinetiku fitoestrogena su učestalost konzumacije i ADME svojstva (Apsorpcija, Distribucija, Metabolizam i Ekskrecija) (Ionescu et al., 2021). Apsorpcija prehrambenih fitoestrogena je općenito niska, a brzina iste je prvenstveno određena kemijskom strukturom i čimbenicima poput veličine molekule i njene topljivosti, stupnja glikozilacije, hidroksilacije, acilacije i polimerizacije (Ionescu et al., 2021). Općenito, samo se mali postotak (5%) apsorbira u tankom crijevu, dok se ostalih 95% fermentira u debelom crijevu putem crijevne mikrobiote. Nakon apsorpcije, manji udio ulazi u sustavnu cirkulaciju nepromjenjen, dok se većina prethodno metabolizira. Iz sustavne cirkulacije, fitoestrogeni dalje putuju prema ciljnim tkivima (Clifford, 2004). Metabolizam fitoestrogena je posredovan

ljudskim i bakterijskim enzimima, bilo prije apsorpcije ili tijekom enterohepatičke cirkulacije (Ionescu et al., 2021). Biotransformacija u jetri odvija se u tri faze koje se mogu odvijati simultano ili u slijedu. U fazi I spojevi se putem enzima mogu oksidirati, reducirati ili hidrolizirati čime nastaju polarne molekule topljive u vodi. U fazi II se procesima metilacije, glukuronidacije, acetilacije, sulfitiranja ili konjugacije na molekulu vežu endogene hidrofilne grupe, a potom se fazi III dalje eliminiraju (Phang-Lyn & Llerena, 2023). Sama bioraspoloživost ovisi o obliku hrane (tekućine, naspram krutina, omogućavaju bolju apsorpciju) i stupnju prerađenosti, relativnim stopama unosa konjugiranih oblika i aglikona, stupnju hidrolize glikozida posredovanom crijevnim enzimima ili mikrobiotom, kao i specifičnom sastavu mikrobiote potrebne za aktivaciju neestrogenih prekursora (Ionescu et al., 2021). Postoji međupopulacijska, ali i unutarpopulacijska heterogenost proizvodnje konačnih metabolita (Dixon, 2004), od kojih neki mogu biti i estrogenski potentniji od svojih prekursora (Ionescu et al., 2021).

### 2.2.1. Izoflavoni

Izoflavoni su najčešći i najpoznatiji oblik fitoestrogena pa su stoga i povijesno najopsežnije istraživani. Njihova pojavnost u prehrani svakodnevno raste, a povećanje se može pripisati popularizaciji prehrane biljnim proteinima. Nalaze se u različitim koncentracijama u raznolikoj biljnoj hrani, uključujući voće i povrće, a posebno su obilno zastupljeni u grahoricama kao što su soja, slanutak, alfalfa, crvena djetelina i kudzu korijen (japanski marant). U nižim koncentracijama mogu se javljati u leći, mungo grahu, bobu i drugim grahoricama (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Kao što je ranije navedeno, u biljkama primarno dolaze u obliku glikozida (>80%), ali, u manjoj mjeri, i u aglikonskom obliku (Mayo et al., 2019).

Laktaza-florizin-hidrolaza (LPH), enzim prisutan na četkastoj membrani (engl. *brush border*) crijeva učinkovito hidrolizira neapsorbirane, (Dixon, 2004) ali i ranije apsorbirane izoflavonske glikozide ponovno izlučene u tanko crijevo putem žuči (Mayo et al., 2019). Hidrolizu dijelom obavlja i  $\beta$ -glukozidaza bakterijskog podrijetla (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Izoflavoni ulaze u enterocite primarno u obliku aglikona koji se mogu apsorbirati izravno ili ući u daljnje metaboličke puteve (redukcija, (de)metilacija, (di)hidroksilacija, cijepanje prstena C) posredovane specifičnom kombinacijom crijevnih bakterija te u debelom crijevu stvarati estrogenski aktivne metabolite poput *S*-ekvola i *O*-dezmetilangolenzina (*O*-DMA) (slika 3.).

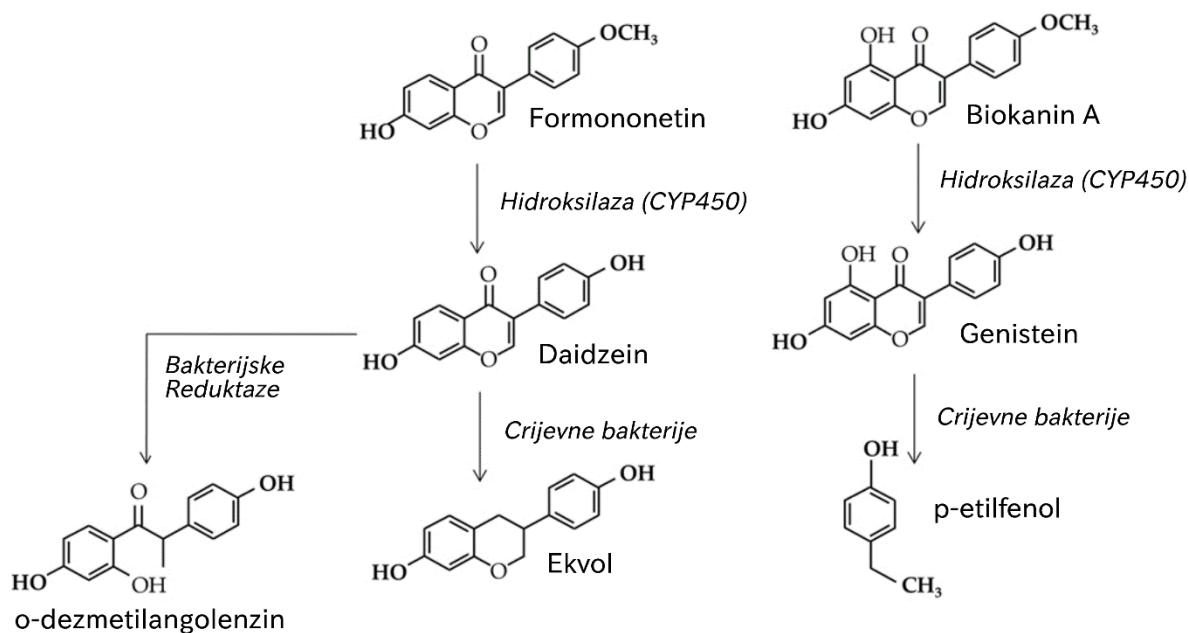


**Slika 3.** Intestinalni metabolizam izoflavona daidzeina i metabolički biosintetski putevi S-ekvola. Preuzeto i prilagođeno iz Mayo, B. i dr. *Nutrients* **11** (2019) 2231

S-ekvol je stabilniji od svojeg prekursora daidzeina, ali i estrogenski potentniji od svih ostalih izoflavona i njihovih metabolita (Mayo et al., 2019). Na sposobnost stvaranja S-ekvola utječe rasa. Populacije Istočne Azije imaju veću sposobnost pretvorbe od zapadnjačkih (Desmawati & Sulastri, 2019), a postotak ljudske populacije sposoban za sintezu S-ekvola općenito se kreće između 40 i 60% (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Općenito, na sposobnost sinteze S-ekvola utječe genetika, sastav crijevne mikroflore kao i prehrabene navike (Desmawati & Sulastri, 2019). S druge strane, svi najvažniji životinjski modeli (miševi i štakori) sadrže mikrofloru potrebnu za sintezu S-ekvola. Stoga, rezultati istraživanja provedenih na ovim životinjskim modelima možda nisu u potpunosti prenosivi na većinu ljudske populacije. Kao posljedica toga, toksikološki učinci među izoflavonima koji su najviše istraživani odnose se na genistein (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023).

Nakon ulaska u enterocite, aglikoni se mogu rekonjugirati glukuronskom kiselinom ili sulfatnom skupinom, što ih čini topljivijima u vodi, odnosno plazmi. Nakon apsorpcije, kao aglikoni ili konjugirani oblici putuju u jetru enterohepatičkim putem gdje se može odviti daljnji metabolizam (rekonjugacija aglikona, metilacija). Kao što je prethodno spomenuto, metoksilirani izoflavoni formononetin i biokanin A doprinose koncentraciji daidzeina i

genisteina u plazmi (slika 4.) zbog hidroksilacije pomoću jetrenih enzima faze I, tzv. citokroma P450, a njihova je plazmatska koncentracija posljedično ispod granice detekcije.



**Slika 4.** Metabolizam reprezentativnih fitoestrogenskih izoflavona u životinjskim modelima i ljudima. Preuzeto i prilagođeno iz M.C. Canivenc-Lavier i C. Bennetau-Pelissero, *Nutrients* **15** (2023), 317

Čak i u strogo kontroliranim uvjetima prilikom istraživanja, zamijećene su velike interindividualne razlike u plazmatskoj koncentraciji izoflavona. Samo ~5% izoflavona u plazmi postoji u aglikonskom obliku i mogu direktno djelovati na ciljne stanice, odnosno dominiraju manje aktivni, konjugirani oblici (npr. glukozi i acetil/malonil- mono/dikonjugati) (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Srednje vrijeme za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi ( $t_{max}$ ) za aglikonske oblike u prosjeku iznosi ~6 h, dok je za konjugirane oblike ~9 h, a razlika je u skladu s vremenom potrebnim za hidrolizu. Za *S*-ekvol  $t_{max}$  iznosi ~16 h. Vrijednost  $t_{max}$  izoflavona omogućava održavanje stabilne razine ako se redovito unose dvaput dnevno. Tkivna distribucija izoflavona je velika. Daidzein postiže manju koncentraciju u plazmi u usporedbi s genisteinom, što sugerira veću tkivnu distribuciju daidzeina. Međutim, genistein ima puno veću bioraspodivnost od daidzeina, a ukupna bioraspodivnost može se povećati ingestijom glikozidnih oblika (Dixon, 2004).

Izoflavoni cirkuliraju u plazmi sve dok se konačno ne izluče urinom ili putem žuči. Poluvrijeme eliminacije izoflavona kreće se između 12 i 30 h, ovisno o spoju i enterohepatičkoj recirkulaciji. Oko 85% unesenih izoflavona izlučuje se urinom unutar 48 h, što ih čini jednim od bioraspodivnijih fitoestrogena, ali i polifenola općenito.

### 2.2.2. Prenilflavonoidi

Od prenilflavonoida najviše se ističe 8-prenilnaringenin, najpotentniji poznati fitoestrogen. Kao i manje bioraspoloživ 6-prenilnaringenin (6-PN) i njihov zajednički prekursor izoksantohumol (IX), luči ga lupulin, žlijezda cvatova hmelja, čestog sastojka (začina) piva. Prenilflavonoidi 8-PN i IX u ljudski sustav dospijevaju putem konzumacije piva u kojima njihova koncentracija može varirati, ali i putem ekstrakata hmelja. Iako je 8-PN najpotentniji fitoestrogen, njegova bioraspoloživost i udio u prehrani su niski. Bioraspoloživost je veća u dijelu populacije koji nose specifičnu mikrofloru sposobnu za pretvorbu IX u 8-PN. Stopa apsorpcije iznosi ~1,2 - 1,6 %, a  $t_{max}$  (8-PN) iznosi između 1 i 2 h za prosječnu prehranu. Unosom većih doza lignana, vrijednosti se mogu višestruko promijeniti (stopa apsorpcije se smanjuje, a  $t_{max}$  se povećava). Relativno niska vrijednost  $t_{max}$  sprječava postizanje stabilne razine u normalnim uvjetima konzumiranja (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023).

### 2.2.3. Kumestani

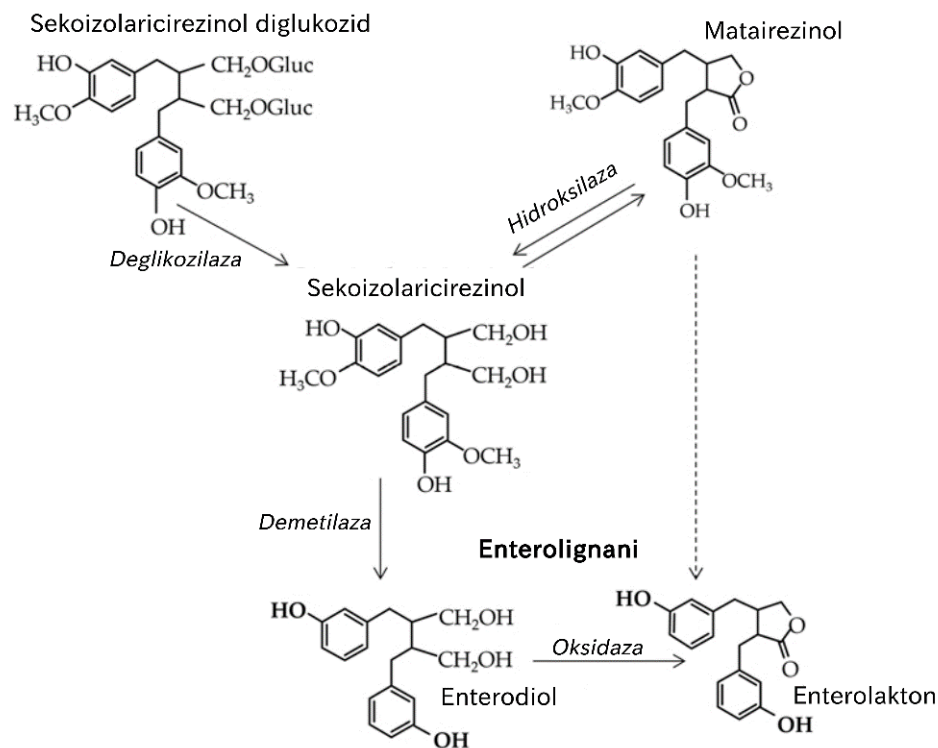
Najvažniji kumestan je kumestrol, iako se u prehrani mogu javljati i npr. 4/7-O-metilirani derivati koji se u jetri mogu demetilirati u kumestrol. Najveća proizvodnja kumestrola u biljkama zabilježena je uslijed gljivične infekcije biljke, a u prehrani je primarno zastupljen u klicama alfalfe i djetelini. U manjoj koncentraciji je prisutan u mungo grahu, pinto grahu, crnom slanutku i grašku, ali i soji i njenim prerađevinama, iako prisutnost nije sustavna i često je povezana s prisutnošću gljivica (Bennetau-Pelissero, 2018). Kuhanjem u vodi uklanjanju se u vodi topljivi glikozidni oblici kumestrola. Glikozidni oblici predstavljaju većinski udio kumestrola prisutnog u biljnom tkivu, stoga najveći estrogenski potencijal ima sirovo biljno tkivo (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). U studijama *in vitro* zabilježen je relativno visok estrogenski potencijal (slika 2.). Bioraspoloživost *in vivo* zabilježena u štakorima je manja od one izoflavona, a zbog toksičnosti, istraživanja još nisu provedena u ljudi (Bennetau-Pelissero, 2018).

### 2.2.4. Lignani

Lignani su prisutni u širokom spektru namirnica, a najvažniji izvor su sjemene lupine žitarica, primarno lana i raži (Dixon, 2004). Također se može javljati i u pšeničnom brašnu, kikirikiju, bobičastom voću, češnjaku, čaju, kavi i dr. (Desmawati & Sulastri, 2019). Njihov utjecaj na zdravlje nije istraživan kao onaj izoflavona iako su od njih prisutniji u prosječnoj prehrani zapadnjačkih populacija (Poluzzi et al., 2014). Iako sami po sebi nisu estrogenski aktivni, važno je istaknuti da se u tijelu mogu metabolizirati u estrogenski aktivne spojeve,



odnosno enterolignane enterolakton (ENL) i enterodiol (END) putem specifične crijevne mikroflore proksimalnog debelog crijeva, a ENL može dodatno prijeći u END (slika 5.). Primarni prekursor je sekoizolaricirezinol-diglukozid (SDG), iako i ostali lignani mogu doprinijeti sintezi enterolignana. Metabolizam SDG u enterolignane zahtijeva deglikozilaciju u sekoizolaricirezinol (Seco), a potom demetilaciju u END koji može oksidirati u ENL. Među komponentama humane mikrobiote *Clostridium* sp. SDGMt85-3Db ima najveću zabilježenu stopu deglikozilacije, a također može sudjelovati i u demetilaciji, a u manjoj mjeri i u oksidaciji ENL u END. *Bacteroides distasonis* i *B. fragilis* primarni su proizvođači END. Sojevi koji demetiliraju SDG (primjerice, *Peptostreptococcus productus*) demetiliraju i ostale lignane (pinorezinol (Pino), laricirezinol (Lari) i matairesinol (Mat)), dok *Eggerthella lenta* reducira Pino i Lari u Seco.



**Slika 5.** Metabolizam lignana u estrogenske enterolignane crijevnom mikroflorom. Preuzeto i prilagođeno iz M.C. Canivenc-Lavier i C. Bennetau-Pelissero, *Nutrients* **15** (2023), 317

Najznačajniji prehrambeni izvor je lan (*Linum usitatissimum* L.), a udio lignana u lanu je ~370 mg/ 100 g suhe tvari. Prosječni dnevni unos europskih populacija procijenjen je na 0,89-1,73 mg/dan, a unos se može višestruko povećati zamjenom rafiniranih žitarica i njihovih prerađevina cjelovitom alternativom (Dixon, 2004).

Iako je koncentracija lignana zabilježena veća od one izoflavona, postoji velika varijabilnost u sposobnosti metaboliziranja prekursora u enterolignane pa je bioraspoloživost

pogodno testirati samo u populacijama s odgovarajućim sastavom mikrobiote (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Kao i kod ostalih fitoestrogena za čiju je prisutnost u tijelu potrebna prisutnost specifične mikrobiote, antibiotici mogu utjecati na sposobnost metabolizma lignana (Dixon, 2004). Poput izoflavona, zbog svoje hidroksilne skupine, ENL i END u plazmi primarno postoje kao glukuronski i sulfatni konjugati, a koncentracija aktivnih aglikonskih oblika je <10 nM. Vrijednost  $t_{\max}$  (ENL) procijenjena je na 24-36 h, a  $t_{\max}$  (END) na 12-24 h. Velike vrijednosti navedenih  $t_{\max}$  objašnjive su metaboličkim podrijetlom ENL i END, a omogućavaju akumulaciju značajnih razina u krvi redovitim unosom prekursora (Dixon, 2004).

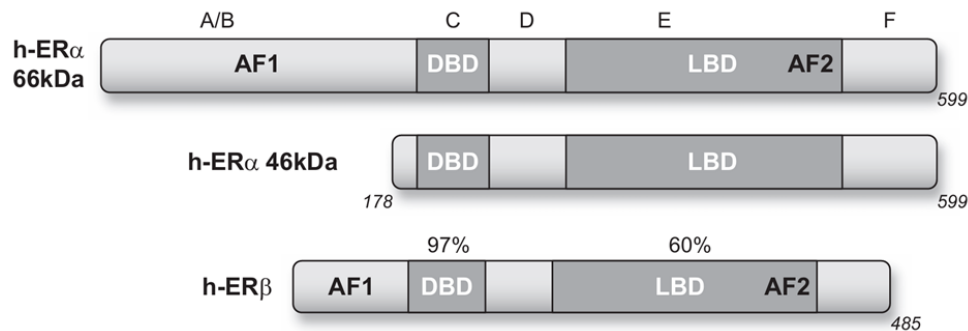
### 2.2.5. Stilbeni

Iako se stilbeni nalaze u orašastim plodovima, brokuli, kupusu i špinatu, najčešći prehrambeni stilben je resveratrol koji se nalazi u grožđu (pa tako i u vinu) i kikirikiju. Nakon oralnog unosa, 75% resveratrola se vrlo brzo apsorbira, a potom se većina metabolizira u crijevima i jetri nakon čega oralna bioraspoloživost iznosi manje od 1%. Iako putevi metabolizma resveratrola nisu u potpunosti razjašnjeni, smatra se da se u jetri odvijaju procesi glukuronidacije i sulfiranja. Osim navedenog, u urinu su ujedno pronađeni reducirani oblik resveratrola i nepoznati polarni metaboliti najvjerojatnije nastali djelovanjem bakterijskih enzima. Također postoji hipoteza da putem enterohepatičke cirkulacije, metaboliti ponovno dopijevaju u crijeva, gdje se beta-glukuronidazom ponovno pretvaraju u resveratrol no ova pretpostavka još uvijek nije potvrđena u istraživanjima na ljudima (Walle, 2011).

## 2.3. Mehanizam estrogenskog djelovanja

Glavni prirodni endogeni estrogenu su estron (E1), estradiol (E2) i estriol (E3). Razlikuju se prema broju ili vrsti kemijske skupine na D prstenu steroidne osnove, ali i razini aktivnosti u određenom razdoblju ljudskog života. Spoj  $17\beta$ -estradiol je najpotentniji (~12 puta jači od estrona i ~80 puta jači od estriola) i najaktivniji oblik estrogena u žena reproduktivne dobi (Guyton, 2017). Kao i svi steroidni hormoni, estrogenu lako difundiraju kroz staničnu membranu zbog svoje hidrofobne prirode, a hormonsku funkciju ostvaruju vezivanjem za estrogenske receptore (ER). Fitoestrogeni dijele sličnu strukturu s endogenim estrogenima, odnosno, u svojoj kemijskoj strukturi sadrže fenolni prsten i najčešće barem dvije hidroksilne skupine na suprotnim stranama molekule na udaljenosti od 10 ångströma, (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023) kao što je slučaj za C3 i C17 hidroksilne skupine  $17\beta$ -estradiola (Dixon, 2004). Ta kemijska svojstva su, uz nekoliko iznimki, preduvjet za vezanje za estrogenske receptore (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023).

Glavni su citosolni i nuklearni estrogenski receptori  $\alpha$  i  $\beta$  ( $ER\alpha$  i  $ER\beta$ ) koji se sastoje od šest domena (A-F). Funkcionalne domene uključuju DNA-vezujuću domenu (engl. - *DNA-binding domain*, DBD), ligand-vezujuću domenu (engl. - *ligand-binding domain*, LBD) i dvije aktivacijske funkcije, odnosno N-terminalnu aktivacijsku funkciju (AF-1) i C-terminalnu aktivacijsku funkciju (AF-2) (slika 6.) (Arnal et al., 2017).

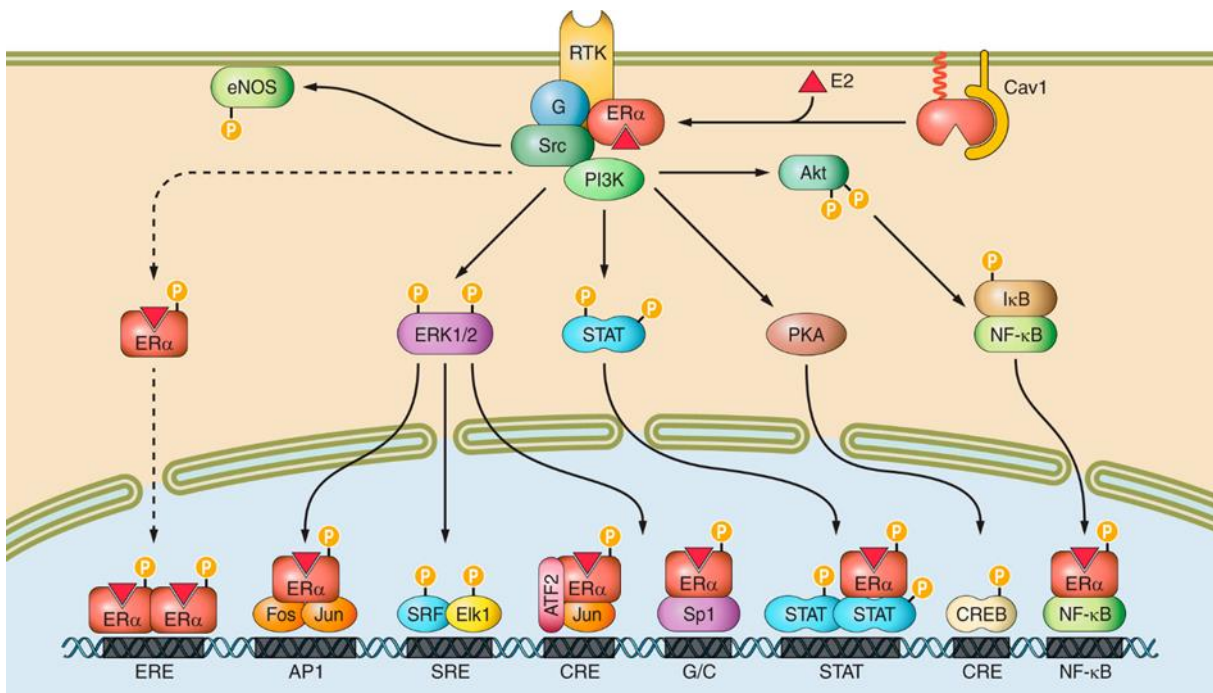


**Slika 6.** Struktura ljudskih (h-) estrogenskih receptora  $ER\alpha$  i  $ER\beta$ . Sadrže šest domena (A-F). A/B sadrži aktivacijsku funkciju (AF-1), C sadrži DNA-vezujuću domenu (DBD), D je zglobna domena, E sadrži aktivacijsku funkciju 2 (AF-2), F je C-terminalna domena. Preuzeto iz Arnal, J. i dr. *Physiol Rev* **97** (2017) 1045-1087

Većina fitoestrogena ima preferenciju za  $ER\beta$  (Sirotkin, 2014). Prisutnost prenilnog lanca u prenilflavonoidima im omogućava interakciju s hidrofobnim „džepom“ receptora, a zabilježeno je da 8-PN ima relativno visok estrogenski potencijal s čak 1/70 snage 17 $\beta$ -estradiola (Ionescu et al., 2021).

Nakon vezanja liganda,  $ER\alpha/\beta$  mogu homo/heterodimerizirati i translocirati iz citosola u jezgru (ili mitohondrij) (Cowley et al., 1997) gdje djeluju na DNA direktno, na palindromsku konzensus sekvencu ERE, ili indirektno, preko transkripcijskih faktora Sp1 (stimulirajući protein 1) ili AP1 (protein aktivator 1, Jun/Fos dimer) (Rusidzé et al., 2021) (slika 6.). Tako aktivirani receptor može regrutirati kofaktore i RNA polimerazu II (pol II) (Rusidzé et al., 2021). ER najčešće (>90% E2 ciljnih gena) reguliraju ciljne gene vezanjem na distalne regulatorne elemente u prisutnosti estrogena, a na transkripciju ciljnih gena utječu interakcijom s njihovim promotorima preko kromatinskih petlji. Distalni regulatorni elementi sposobni su za interakciju s nekoliko promotora i drugih pojačivača u isto vrijeme, a uglavnom su sadržani u genomskim područjima koja se nazivaju TAD (topološki asocirajuće domene) (Lecomte et al., 2017). Osim genomskih učinaka posredovanim citosolnim/nuklearnim  $ER\alpha/\beta$ , membranski ER (mER) mogu imati i negenomske učinke (MISS; Membranski Inicirana Steroidna Signalizacija) (Arnal et al., 2017), Novija istraživanja su pokazala da postoji povezanost između genomskih i

negenomska učinaka što omogućava finu regulaciju ciljnih gena (Lecomte et al., 2017). Negenomski učinci uključuju aktivaciju nekoliko brzosignalizirajućih unutarstaničnih putova (povezanih ili nepovezanih sa signalizacijom faktora rasta) za aktivaciju kinaza poput MAPK (Mitogen Aktivirana Protein Kinaza) i PI<sub>3</sub>K (fosfoinozimid-3-kinaza) s ključnom ulogom u preživljavanju stanica, proliferaciji i metabolizmu (Lecomte et al., 2017). Jedan od njih započinje s ER $\alpha$  vezanim za membranski kaveolin, što mu omogućava palmitoilacija na C451A-ER $\alpha$  mutacijskom mjestu. Vezanjem liganda može pokrenuti više brzosignalizirajućih unutarstaničnih fosforilacijskih kaskada (PI<sub>3</sub>K/Akt, Src/ERK1/2 ili NF- $\kappa$ B put). Drugi mER je GPER (G-Protein vezani Estrogenski Receptor, ranije znan kao GPER30), brzosignalizirajući mER sa sedam transmembranskih domena. Aktivira barem tri različite kaskade, ovisno o koncentraciji liganda (Slika 7.) (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023).



**Slika 7.** Unutarstanični putevi posredovani ER $\alpha$ , mER $\alpha$ , i GPER. ER $\alpha$  djeluju na elemente estrogenskog odgovora (ERE) nakon dimerizacije kako bi pokrenuli genomsko signaliziranje. Za razliku od nuklearnih estrogenskih receptora, signalni put G-spregnutim proteinskim receptorom (GPER) i aktivacija ER $\alpha$  u interakciji s membranskim kaveolinom-1 (Cav-1) s E2 koja omogućava naknadnu interakciju s proteinskim kinazama (Src i PI<sub>3</sub>K) dovode do signalnih kaskada (Akt, PKA, ERK1/2) i aktivacije endotelne NO sintaze (eNOS). ERE: elementi estrogenskog odgovora, P: fosforilacija; RTK: receptor tirozin kinaze, faktori transkripcije: STAT, CREB, NF- $\kappa$ B, Jun, Fos Sp1. Preuzeto i prilagođeno iz Arnal, J. i dr. *Physiol Rev* **97** (2017) 1045-1087

ER su prisutni u različitim tkivima, primjerice u središnjem živčanom sustavu, gonadama, reproduktivnom traktu, posteljici, mliječnoj žlijezdi, kostima, gastrointestinalnom traktu i plućima (Sirotkin, 2014), s različitom tkivno-specifičnom ekspresijom pojedinih tipova ER (Lecomte et al., 2017). Aktivnosti ER modulirane su nizom prirodnih i sintetičkih liganda od kojih neki mogu djelovati kao agonisti ili antagonisti receptora, ovisno o receptoru, ali i tkivu u kojemu se nalaze (engl. *selective estrogen receptor modulators*, SERM) što omogućava farmakološku regulaciju učinka estrogena na specifična tkiva. Primjerice, koriste se u liječenju patologija povezanih s estrogenom (npr. rak dojke, bolesti mozga, osteoporoza i klimakterijski simptomi) uz minimizaciju štetnih učinaka ER (npr. mitogeni efekt).

Fitoestrogeni privlače sve veću pažnju kao alternativa sintetičkim SERM-ovima (Lecomte et al., 2017). Estrogenska aktivnost fitoestrogena i biološki učinci ovisni su o samoj kemijskoj vrsti, ali i brojnim biološkim faktorima poput koncentracije, statusa receptora, prisutnosti endogenih estrogena i vrste ciljnog tkiva (Setchell, 1998). S obzirom na različite vrste receptora, njihove različite afinitete prema (fito)estrogenima, različitu staničnu lokalizaciju, načine aktivacije i tkivnu distribuciju, efekti fito(estrogena) su kompleksni i ne slijede linearnu krivulju odgovora na koncentraciju (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Osim sposobnosti interakcije s ER, fitoestrogeni mogu imati i druge biološke učinke; aktivacija neestrogenskih receptora (npr. serotoninergički i IGF-1 receptori), vezanje slobodnih radikala, utjecaj na tirozin-kinazu, cAMP/protein-kinazu A, cGMP/NO, fosfatidilinozitol-3 kinazu/Akt i MAP (ERK1/2, p38) kinazu, transkripciju nuklearnog faktora kapa beta (NF- $\kappa$ B), modifikaciju histona i ekspresiju RNA, a djeluju i kao unutarstanični regulatori staničnog ciklusa i apoptoze. Iako je ponekad učinke neestrogenskih mehanizama teško razlučiti od estrogenskih zbog višestrukih signalnih putova kao i nedovoljnog znanja o istima, smatra se da su oni odgovorni za potencijalni pozitivan učinak na ljudsko zdravlje i dugovječnost zbog potencijalnih antioksidativnih, antiproliferativnih, antimutagenih i antiangiogenih djelovanja (Sirotkin, 2014).

## 2.4. Utjecaj fitoestrogena na zdravlje

Učinci prehrambenih fitoestrogena ovise o izloženosti (vrsti fitoestrogena, matriksu obroka, koncentraciji i bioraspoloživosti), ali i etničkoj pripadnosti, razinama hormona (što je povezano s dobi, spolom i fiziološkim stanjem) i zdravstvenom stanju potrošača (Domínguez-López et al., 2020).

### 2.4.1. Reproduktivno zdravlje

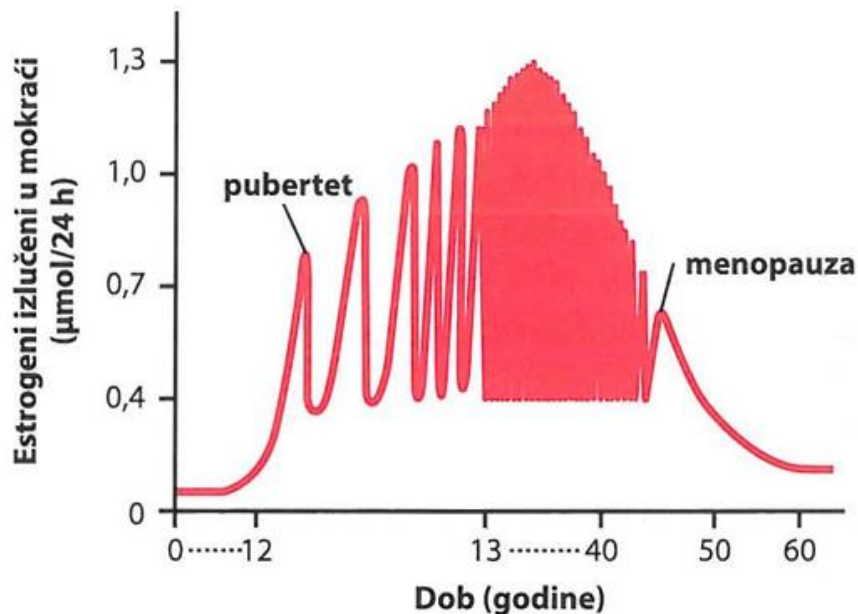
Endogeni estrogeni imaju ključnu ulogu u razvoju primarnih i sekundarnih spolnih karakteristika tijekom ženskog puberteta; pod njihovim utjecajem razvijaju se unutarnji i vanjski spolni organi, mijenja se sluznica jajovoda i rodnice kao i struktura endometrija i povećavaju se dojke u kojima se razvija sustav za stvaranje mlijeka (Guyton, 2017). Osim za reproduktivni sustav, estrogeni su bitni za mnoge druge fiziološke funkcije kao što su, između ostalog, probava, metabolizam, energetska ravnoteža i upravljanje unutrašnjom temperaturom i raspoloženjem (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Bitan učinak ostvaruju i na rast i jačanje kostiju, a u razdoblju postmenopauze, uslijed nedovoljne estrogenske aktivnosti, može doći do progresivnog slabljenja kostiju i razvoja osteoporoze s povećanim rizikom nastanka prijeloma (Guyton, 2017). Hormonska nadomjesna terapija (HRT) se pokazala učinkovitom za liječenje simptoma različitih klimakterijskih i postmenopauzalnih poremećaja, ali, zbog povećanog rizika za razvoj karcinoma dojke, moždanog udara i koronarne bolesti, novija istraživanja teže pronalasku zamjenske terapije, a jedan od potencijalnih kandidata su i fitoestrogeni (Krebs et al., 2004).

Fitoestrogeni se već dugo koriste zbog svojeg abortivnog djelovanja, ali i za ublažavanje ili prevenciju klimakterijskih simptoma povezanih s nedostatkom estrogena iako je njihova učinkovitost još uvijek predmet znanstvene debate (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Kod žena u postmenopauzi postoji malo dokaza koji podupiru hipotezu da fitoestrogeni utječu na razinu estrogena (Domínguez-López et al., 2020). Fitoestrogeni mogu imati različite učinke na reproduktivne procese. Na primjer, genistein može stimulirati proizvodnju progesterona, estradiola i cAMP-a u životinjskim jajnicima, sazrijevanje oocita i razvoj zigota prije implantacije (Sirotkin, 2014). Reproduktivne posljedice u životinja mogu, između ostalog, uključivati promijenjeno vrijeme puberteta, poremećen estrus i funkciju jajnika, hipotalamusa i hipofize. Iako reproduktivni učinici do sada nisu zabilježeni u ljudi, ne isključuje se njihovo postojanje (Sirotkin, 2014).

#### *Klimakterijski simptomi*

Stanje menopauze uzrokovano je „iscrpljenjem“ zalihe folikula jajnika i smanjenjem njihovog odgovora na gonadotropni folikul-stimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH), a javlja se oko 45. godine života (Guyton, 2017). To rezultira niskim razinama hormona jajnika (estrogena i progesterona) u serumu, a također i povećanje koncentracije FSH zbog poremećaja negativne povratne sprege koja regulira osovину hipotalamus-hipofiza-

gonada. Ove hormonske promjene odgovorne su za nekoliko klimakterijskih simptoma, kao što su vazomotorni simptomi (valunzi i noćno znojenje), suhoća vagine, smanjena gustoća dojki, tjeskoba, umor i razdražljivost, kao i za dugotrajne poremećaje poput osteoporoze, kardiovaskularnih bolesti i raka dojke (Domínguez-López et al., 2020). Ti su simptomi u oko 15% žena toliko izraženi da zahtijevaju liječenje svakodnevnom primjenom malih količina estrogena uz postupno smanjivanje doze (Guyton, 2017).



**Slika 8.** Razine lučenja estrogena tijekom života žena. Preuzeto iz C. Guyton i E. Hall, Medicinska fiziologija - udžbenik, 13. izdanje (2017) 1050

Među svim zdravstvenim učincima fitoestrogena koji su dosad proučavani kod ljudi, najbolje dokumentirani su učinci na simptome menopauze. Izloženost žena fitoestrogenima u razdoblju peri/postmenopauze može potencijalno spriječiti klimakterijske simptome, a nisu uočene negativne nuspojave na zdravlje dojke i endometrija (Sirotkin, 2014). Iako su učinci prijavljeni i potvrđeni meta-analizama, rezultati su promjenjivi i sugeriraju vrlo slabi učinak fitoestrogena u usporedbi s HRT (Setchell, 2002). Razlozi za veliku promjenjivost rezultata su velika interindividualna varijabilnost, različiti učinci u peri/postmenopauzi, jaki placebo učinci i istraživanja koje se temelje na samoizjavama (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Ipak, postoje dokazi o ulozi izoflavona, odnosno, zabilježen je obrnuto proporcionalan odnos učestalosti vazomotornih simptoma i količine konzumirane hrane bogate izoflavonima (Setchell, 2002). Hrana bogata izoflavonima (u prvom redu soja) pokazala se učinkovitijom od pripravaka izoflavona (Sirotkin, 2014). Vazomotorni simptomi, odnosno, valovi vrućine i noćno znojenje kontrolirani su hipotalamusom. Neuronu u preoptičkom području imaju E2

membranske receptore uključene regulaciju tjelesne temperature i energetske homeostazu. Amplituda neutralne zone smještene između pragova znojenja/drhtanja pod kontrolom je serotonina i noradrenalina. 17 $\beta$ -E2 inducira lokalnu sintezu ova dva neuromedijatora kao i njihovih odgovarajućih receptora (Bennetau-Pelissero, 2018). Pri terapijskom unosu izoflavona, zabilježeno je smanjenje učestalosti valunga za do čak ¼ nakon uklanjanja placebo učinka. Potrebno vrijeme da bi sojini izoflavoni postigli 50% maksimalnog učinka je 3 mjeseca, a najmanje 11 mjeseci potrebno je za postizanje 80% maksimalnog učinka (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Također, neka su istraživanja pokazala značajno smanjenje somatsko-vegetativnih i psiholoških simptoma menopauze pod utjecajem fitoestrogena soje, dok se urogenitalni simptomi nisu značajno promijenili. Nije zabilježen značajan utjecaj na razine gonadotropina u plazmi, gustoću dojki ili debljinu endometrija (Sirotkin, 2014). Osim izvora izoflavona, ekstrakti hmelja (prenilflavonoidi) pokazali su djelovanje na vazomotorne simptome (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Najslabiji simptomi prema procjeni pojednostavljenog menopauzalnog indeksa zabilježeni su u žena koje su sposobne za proizvodnju ekvola (Setchell, 2002). Kao i ekvol, enterolignani bi mogli doprinijeti olakšanju simptoma u specifičnoj subpopulaciji, ali zbog velike varijabilnosti sposobnosti metabolizma i niskog unosa prehranbenih lignana, potencijalni učinci nisu opsežno istraživani na specifičnim subpopulacijama (Bennetau-Pelissero, 2018).

#### 2.4.2. Zdravlje kostiju

Estrogen ima ključnu ulogu u metabolizmu kostiju. Doprinosi proliferaciji koštane mase u pubertetu i pomaže u održavanju normalne gustoće kostiju u odrasloj dobi (Domínguez-López et al., 2020). Nedostatak estrogena u menopauzi uzrokuje povećanje osteoklastične aktivnosti u kostima, smanjenje koštanoga matriksa i smanjenje odlaganja kalcija i fosfata u kostima. U nekih žena taj je učinak veoma izražen, pa nastaje osteoporoza, najčešća koštana bolest odraslih, posebno u starijoj dobi. Karakterizira ju generalizirani progresivni gubitak koštane mase, a značajna posljedica je povećan rizik od prijeloma kostiju poput kralježaka ili glave bedrene kosti (Guyton, 2017). Isti predstavljaju veliki teret kako za oboljele tako i za zdravstveni proračun društva (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023).

Fitoestrogeni u kostima mogu imati estrogensko djelovanje. *In vitro*, fitoestrogeni potiču sintezu proteina, održavaju omjer osteoprotegerina i liganda za receptor aktivator NF- $\kappa$ B (OPG/RANKL omjer) i potiču mineralizaciju stanica sličnih osteoblastima. Dokazano je da primjena fitoestrogena može inhibirati diferencijaciju/aktivaciju osteoklasta i smanjiti ekspresiju kisele fosfataze otporne na tartarat i izlučivanje piridinolina. Tako pospješuju



stvaranje kostiju i povećavaju mineralnu gustoću kostiju i razine alkalne fosfataze, osteokalcina, osteopontina i  $\alpha 1(I)$  kolagena (Sirotkin, 2014). Većina istraživanja koja ispituju utjecaj fitoestrogena na zdravlje kostiju mjere osteokalcin, metabolički regulatorni hormon koji izlučuju osteoblasti, budući da su osjetljiv biomarker za formiranje kostiju (Domínguez-López et al., 2020). Najvažnija istraživanja utjecaja fitoestrogena na zdravlju kostiju usredotočena su na izoflavone soje. Međutim, učinkovitost je uočena samo pri visokim dozama, tj. preko 80 mg/dan tijekom produljenog unosa (barem šest mjeseci), a pozitivni učinci dodataka ekstrakta sojinih izoflavona bili su ograničeni na slabo očuvanje, ali ne i povećanje gustoće koštane mase u lumbalnom području kralježnice kod žena u menopauzi (Bennetau-Pelissero, 2018). Genistein iz soje ističe se kao jak promotor diferencijacije/sazrijevanja osteoblasta te kao inhibitor stvaranja osteoklasta (induciranjem osteoklastogenog inhibitora osteoprotegerina i blokiranjem NF- $\kappa$ B signalizacije). Unatoč dokazanom djelovanju, klinički rezultati nisu usuglašeni, stoga su potrebna daljnja istraživanja (Sirotkin, 2014).

### 2.4.3. Hormonski ovisni tumori

Maligna transformacija zdravih stanica i tumorigeneza mogu biti povezane s aktivacijom ER $\alpha$  i/ili ER $\beta$  estrogenom putem različitih procesa poput povećane stanične proliferacije, vaskularizacije tkiva te smanjenja apoptoze i imunološkog odgovora (Sirotkin, 2014). Aktivacija ER $\alpha$  i ER $\beta$  u različitim tkivima osjetljivim na estrogen rezultira različitim učinkom na stanični ciklus. Primjerice, aktivacija ER $\alpha$  u dojci i maternici pojačava proliferaciju stanica, dok aktivacija ER $\beta$  ima suprotan učinak. U normalnim uvjetima, pojačana proliferacija stanica je nužna za rast i održavanje tkiva dojke i maternice, ali, u slučaju dereguliranog odgovora endokrinog sustava na estrogen, ona može dovesti do stvaranja tumora. S druge strane, aktivacija ER $\beta$  stimulira apoptozu i diferencijaciju stanica raka.

Estrogeni i estrogenski mimetici, poput fitoestrogena, imaju različite afinitete za vezanje i aktiviranje ER $\alpha/\beta$ , a njihov učinak ujedno ovisi i o različitim količinama ER $\alpha$  i ER $\beta$  receptora unutar specifičnih tkiva čime postižu tkivno specifičan učinak. Fitoestrogeni su stoga kategorizirani kao SERM-ovi zbog svojih učinaka specifičnih za tkivo. Za razliku od E2 koji ima deseterostruko veći afinitet za ER $\alpha$ , fitoestrogeni imaju veći afinitet za ER $\beta$  i stoga drugačiji biološki učinak (Rietjens et al., 2012). Zabilježeno je antioksidativno, antiangiogeno, antimitogeno, antiproliferativno i proapoptotsko djelovanje fitoestrogena, zbog čega se smatraju "sigurnijom" alternativom naspram standardnoj HRT koja je povezana s povećanim rizikom za razvoj karcinoma ovisnih o estrogenu (Desmawati & Sulastri, 2019).

Prema epidemiološkim istraživanjima, manja incidencija raka dojke i prostate u Kini i Japanu u odnosu na Zapad povezuje se s povećanim unosom sojinih proizvoda bogatih izoflavonima u navedenim zemljama. Najistraživaniji sojin izoflavon genistein dokazano inhibira karcinogenezu u životinjskim modelima, a sve je više dokaza da može također inhibirati rast ljudskih stanica raka. Nadalje, genistein također posjeduje antioksidativna, antiangiogena i antimetastatska svojstva zbog čega se u brojnim istraživanjima pokazao kao obećavajući reagens za kemoprevenciju raka, posebice raka endometrija, jajnika, dojke i prostate, ali potencijalno i za njihovo liječenje (Sirotkin, 2014).

Osim izoflavona, lignani i njihovi derivati (enterolakton i enerodiol), kao i stilbeni (resveratrol) također posjeduju antikancerogena svojstva zbog čega mogu služiti kao zaštita od hormonski aktivnih tumora (Sirotkin, 2014).

Uz zaštitne učinke protiv hormonski ovisnih karcinoma, fitoestrogeni također mogu pospješiti učinkovitost postojećih terapijskih pristupa, uključujući hormonsku terapiju, kemoterapiju i radioterapiju. Fitoestrogeni mogu senzibilizirati stanice karcinoma na antikancerogene tretmane, dok istovremeno štite normalne stanice od sekundarnih učinaka bez utjecaja na učinkovitost liječenja (Torrens-Mas & Roca, 2020).

#### 2.4.4. Kardiometaboličke bolesti

Kardiometaboličke bolesti predstavljaju skup disfunkcija koje zahvaćaju kardiovaskularni sustav, a osim teških poremećaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar), one uključuju i kardiovaskularne čimbenike rizika poput pretilosti, ateroskleroze, inzulinske rezistencije, hipertenzije i sl. (Domínguez-López et al., 2020). Jedan od glavnih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti je pretilost. Visceralno masno tkivo luči visoke razine proinflammatoryh citokina i leptina koji pokreću kroničnu upalu povezanu s progresijom metaboličke disfunkcije i razvojem inzulinske rezistencije. Nadalje, neliječena inzulinska rezistencija može napredovati u dijabetes melitus tipa 2 (Sirotkin, 2014). Posljedična hiperglikemija, uzrokovana dijabetesom, dovodi do povećanog stvaranja slobodnih radikala koji oštećuju endotel krvnih žila i potiču stvaranje tromba čime se povećava rizik razvoja infarkta miokarda i moždanog udara (Usman et al., 2021).

Fitoestrogeni su povezani s pozitivnim učincima na kardiovaskularno zdravlje i integritet arterija. Osim što smanjuju krutost arterija i aterosklerozu, oni također mogu utjecati na druge kardiovaskularne rizične čimbenike, poput upale, angiogeneze i oksidativnog stresa. Fitoestrogeni, posebice izoflavoni, imaju pozitivan utjecaj na pretilost i gubitak tjelesne mase.

Genistein smanjuje nakupljanje masnog tkiva i koncentraciju leptina te povećava koncentraciju HDL-kolesterola, a smanjuje koncentraciju LDL-kolesterola u plazmi. Zbog svog antioksidativnog učinka, smanjuje upalu pokrenutu lučenjem adipokina iz masnog tkiva te štiti stanice gušterače i smanjuje rizik nastanka dijabetesa (Sirotkin, 2014). Izoflavoni imaju i antihipertenzivni učinak. Sniženje krvnog tlaka posljedica je vazodilatacijskog djelovanja i povećanog izlučivanja natrija i tekućine putem bubrega, a efekt je izraženiji kod bolesnika koji već imaju hipertenziju (Desmawati & Sulastri, 2019). Osim navedenih efekata, epidemiološka istraživanja također sugeriraju da prehrana sojom bogatom izoflavonima može pridonijeti smanjenoj incidenciji tromboembolijskih događaja i kardiovaskularnih bolesti te stopi smrtnosti od istih (Sirotkin, 2014).

Stilben resveratrol još je jedan fitoestrogen s potencijalnim pozitivnim učinkom na kardiovaskularno zdravlje. Vežanjem za ER, resveratrol poboljšava ekspresiju endotelne sintaze dušikova oksida (vazodilatacijski učinak), inhibira aktivaciju trombocita (antitrombotički učinak) i suzbija oksidativno oštećenje DNA (antioksidativni učinak) (Dixon, 2004). Metaboliti lignana, enterolaktoni, također su povezani sa smanjenjem pretilosti, krvnog tlaka i triglicerida, ali i s povišenjem razine HDL-kolesterola. Posljedično, povezani su sa smanjenjem pojavnosti metaboličkog sindroma. S druge strane, efekti kumestrola na metabolički sindrom nisu detaljno istraženi, a rezultati istraživanja na životinjama su kontradiktorni. S jedne strane neka istraživanja smatraju da kumestrol ima blagotvorne učinke na lipidni i glikemijski profil, dok druga istraživanja smatraju da je kumestrol endokrini disruptor koji oštećuje funkciju jetre i time glikemiju i razinu lipida u krvi (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023).

Unatoč velikom broju istraživanja, specifične učinke fitoestrogena na kardiovaskularno zdravlje teško je istražiti. Naime, fitoestrogeni se u većim količinama unose putem biljne prehrane koja je sama po sebi povezana sa smanjenim rizikom nastanka kardiovaskularnih bolesti te su za bolje shvaćanje njihovih učinaka potrebna prilagođenija klinička ispitivanja (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023).

#### 2.4.5. Kognitivna funkcija

Kognitivna funkcija je povezana s razinom estrogena u živčanom sustavu i njegovim odgovorom na estrogene (Sirotkin, 2014) Fitoestrogeni također imaju povoljan utjecaj na kognitivne funkcije kroz različite mehanizme. Pozitivni učinci fitoestrogena uključuju poboljšanje mentalne fleksibilnosti, koncentracije, verbalnog pamćenja, vizualno-prostornog pamćenja, mentalnog zdravlja, govora i brzine obrade informacija. Svoju funkciju vrše

vezivanjem za ER, osobito u u hipokampusu i prefrontalnom korteksu. ER $\beta$ , za koji fitoestrogeni imaju veću sklonost, igra važnu ulogu u razvoju moždanog tkiva, neuroplastičnosti, učenju i kratkoročnom pamćenju te u preživljavanju neurona i funkciji mitohondrija. Osim neposrednog utjecaja na moždano tkivo, fitoestrogeni također mogu posredno pozitivno utjecati na neurološki sustav. Primjerice, aktivacija ER u endotelu krvnih žila može potaknuti sintezu endotelne sintaze dušikovog oksida, koja povećava stvaranje NO u krvnim žilama i time uzrokuje vazodilataciju arterija. Posljedična povećana prokrvljenost promiče kogniciju i pamćenje (Ghanbari Gohari & Akhlaghi, 2018).

Alzheimerova bolest jedna je od najčešćih neurodegenerativnih bolesti s čijim je nastankom povezan oksidativni stres. Oksidativni stres može izazvati disfunkciju mitohondrija i posljedično stvaranje beta amiloida, abnormalnih proteina koji se nakupljaju u plakovima i oštećuju neuronske veze. Ostala patološka obilježja Alzheimerove bolesti su sinaptički gubitak, smrt kolinergičkih neurona, upala i prisutnost štetnih endogenih kemikalija, npr. slobodnih radikala i citokina. Iako trenutačno ne postoji lijek za ovu bolest, životinjski modeli pružaju dokaze o neuroprotektivnim učincima fitoestrogena. Fitoestrogeni posjeduju antioksidativna svojstva i posljedični neuroprotektivni učinak s kojim mogu spriječiti nastanak amiloidnih plakova i degenerativne promjene u neuronima izazvane oksidativnim stresom, odnosno sudjelovati u prevenciji neurodegenerativnih bolesti (Soni et al., 2014). Također je zabilježeno da fitoestrogeni u životinja sprječavaju gubitak težine povezan s bolesti i poboljšavaju vizualno prostorno pamćenje. Pokazalo se da izoflavoni soje pospješuju kolinergički prijenos i smanjuju proizvodnju slobodnih radikala čime mogu smanjiti neurološke gubitke povezane sa starenjem, odnosno spriječiti gubitak pamćenja. Iako je kognitivni učinak estradiola i fitoestrogena sličan, za razliku od estradiola, fitoestrogeni ne dovode do značajnog povećanja rizika od hormonski ovisnih karcinoma stoga predstavljaju pogodniji pristup liječenju (Ghanbari Gohari & Akhlaghi, 2018).

#### 2.4.6. Imunološki sustav

Zabilježen je utjecaj fitoestrogena na imunološki odgovor, a jačina efekta ovisi o mnogim faktorima poput dobi, spola, organa, koncentracije i duljine izlaganja. Među fitoestrogenima, najproučavaniji su sojini izoflavoni genistein i daidzein (Csaba, 2018).

*In vitro* istraživanja pokazala su da relativno visoke koncentracije genisteina inhibiraju proliferaciju limfocita induciranu mitogenima, a rezultati *in vivo* istraživanja provedenih na miševima pokazala su da genistein ima sposobnost oslabiti staničnu i humoralnu adaptivnu

imunost (Desmawati & Sulastri, 2019). Također, genistein može uzrokovati atrofiju timusa, centralog organa za diferencijaciju T-stanica, i smanjenje broja timocita. Daljnja istraživanja na životinjskim modelima su povezala imunosupresivni efekt genisteina s kliničkim poboljšanjem glodavaca koji su bolovali od kroničnih bolesti poput kolagen-induciranog artritisa, dermatitisa i astme. Međutim, genistein ne djeluje isključivo inhibitorno na imunološki sustav, već može u životinjskim modelima unaprijediti protutumorski imunitet pojačanjem aktivnosti citotoksičnih T-limfocita i stanica ubojica (engl. *natural-killer*, NK). Smatra se da genistein putem aktivacije estrogenskih receptora i inhibicije tirozin-kinaze utječe na imunološki sustav, ali točan mehanizam djelovanja još uvijek nije u potpunosti istražen (Yellayi et al., 2003).

Izoflavon daidzein, za razliku od genisteina, pokazuje stimulirajući učinak na imunološki sustav. U životinjskim modelima, daidzein uzrokuje povećanje timusa, pojačava odgovor peritonealnih makrofaga i aktivira humoralnu imunost.

Iako je utjecaj kumestrola na imunološki sustav slabo istražen, smatra se da i on ima blagotvoran učinak te je povezan sa supresijom autoimunog tiroiditisa smanjenjem proizvodnje protutijela (Csaba, 2018).

Zabilježeni učinci fitoestrogena na imunološki sustav većinom su dokazani na životinjskim modelima te su potrebna daljnja istraživanja na ljudima koja bi potvrdila potencijalno terapijsko djelovanje fitoestrogena na ljudske imunološke disfunkcije (Sirotkin, 2014).

## 2.5. Štetno djelovanje

Nasuprot ovim pozitivnim zdravstvenim tvrdnjama, poznato je da fitoestrogeni, zbog svoje sličnosti endogenim estrogenima, također mogu djelovati kao endokrini disruptori. Endogeni disruptori su prirodne ili sintetičke tvari koje mogu oponašati, blokirati ili ometati djelovanje hormona u tijelu, a povezani su s raznim zdravstvenim problemima (National Institute of Environmental Health Sciences, n.d.).

### 2.5.1. Reproductivni sustav

Ženski reproduktivni ciklus je pod kontrolom hipotalamusno-hipofizno-gonadne osovine. Endogeni E2 može stimulirati ili inhibirati lučenje gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) i posljedično folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) odnosno luteinizirajućeg hormona (LH). Stoga, može se pretpostaviti da fitoestrogeni imaju utjecaj na lučenje navedenih hormona. U tom slučaju, fitoestrogeni mogu djelovati kao endokrini disruptori i posljedično

utjecati na fertilitet. Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da fitoestrogeni imaju sposobnost mijenjati razine FSH i LH, međutim, 8-prenilnaringenin, kumestrol i lignani, zbog svoje niske bioraspoloživosti u ljudskom organizmu, nemaju jednaki učinak u ljudima. Izoflavoni pak u premenopausalnih žena mogu utjecati na razinu FSH, LH i progesterona, dok u muškaraca mogu smanjiti proizvodnju sperme (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023).

Osim djelovanja na hipotalamusno-hipofizno-gonadnu osovinu, fitoestrogeni mogu mijenjati razinu spolnih hormona utjecanjem na razinu globulina koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG). In vitro istraživanja su pokazala da fitoestrogeni mogu povećati proizvodnju SHBG i time smanjiti razinu biološki aktivnih spolnih hormona, ali istraživanja na ljudima nisu potvrdila tu tezu (Domínguez-López et al., 2020).

Pretklinička istraživanja također su pokazala sposobnost fitoestrogena da utječu na razvoj spolnog sustava životinja. Bez obzira na korišteni životinjski model, manipulacija estrogenom tijekom ključnih razvojnih faza, od trudnoće do ranog djetinjstva, može dovesti do brojnih štetnih zdravstvenih posljedica, uključujući malformacije jajnika, maternice, dojki i prostate, rani početak puberteta, smanjenu plodnost, smanjeno seksualno ponašanje te pojavu karcinoma reproduktivnog sustava (Patisaul & Jefferson, 2010).

Posljednjih desetljeća pojavio se rastući trend smanjenja plodnosti na Zapadu čiji je uzrok najvjerojatnije multifaktorijalan i kompleksan. Ipak, zbog moguće uloge endokrinih disruptora u navedenom zdravstvenom trendu, nužno je istražiti moguću povezanost s povećanim unosom fitoestrogena, posebice u obliku sojinih dojenačkih mliječnih pripravaka (Patisaul & Jefferson, 2010). Djeca koja konzumiraju sojine dojenačke mliječne pripravke unose i do 7 puta veće količine izoflavona po kilogramu tjelesne mase nego odrasli (Patisaul & Jefferson, 2010). Nekolicina istraživanja na ljudskoj dojenčadi pokazala su da unos sojinih dojenačkih mliječnih pripravaka u perinatalnom razdoblju može dovesti do ranije pojave menarhe, poremećaja menstrualnog ciklusa, povećanog menstrualnog krvarenja i boli, kao i veće incidencije mioma u odrasloj dobi (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Unatoč navedenom, sigurnosna tijela u Sjedinjenim Američkim Državama, Nacionalni Toksikološki Program (engl. *The National Toxicology Program*, NTP) i njihov Centar za Procjenu Rizika Ljudskom Razmnožavanju (engl. *Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction*, NTP-CERHR) iskazuju minimalnu zabrinutost u vezi s potencijalno štetnim razvojnim učincima kod dojenčadi hranjene sojnim dojenačkim mliječnim pripravcima zbog nedostatka istraživanja na ljudima odgovarajuće kvalitete koja bi odgovorila na zabrinutosti proizašle iz

eksperimentalnih istraživanja na životinjama. Ipak, jedine prave indikacije za korištenje sojinih dojenačkih mliječnih pripravaka su prisutnost galaktozemije ili primarne deficijencije laktaze u dojenčadi i vegetarijanska prehrana obitelji (McCarver et al., 2011).

Prekomjeren unos soje također je pokazao negativne zdravstvene učinke u odraslih osoba. U muškaraca su zabilježene pojave sekundarnog hipogonadizma, ginekomastije i poremećaja libida, a u žena poremećaj menstrualnog ciklusa, sekundarna infertilnost, pojava mioma i endometrioze.

Ipak ova istraživanja imaju svoja ograničenja. U istraživanju utjecaja unosa soje na muškarce, svakodnevni unos izflavona je bio otprilike 200 mg/dan putem 1,2 L sojinog napitka tijekom 4 godine što je u realnosti teško postići te se ne može utvrditi da jednak utjecaj ima unos soje u preporučenim mjerama. S druge strane, istraživanje utjecaja unosa soje na žene je prikaz slučaja triju pacijentica koje su dugotrajno unosile prekomjerne količine sojinih proizvoda (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Prikazi slučaja nemaju mogućnost generalizacije i uspostavljanja uzročno-posljedične veze, a postoji i opasnost od prekomjernog tumačenja i pristranost u objavljivanju (Nissen & Wynn, 2014).

Dostupni dokazi o povezanosti prehranbenih fitoestrogena s biomarkerima endokrinog sustava u literaturi su neuvjerljivi i ne pružaju jasne zaključke. Potrebna su dodatna, pažljivo dizajnirana istraživanja koja bi detaljnije ispitala učinke konzumacije fitoestrogena na funkciju endokrinog sustava te omogućila bolje razumijevanje njihovih potencijalnih utjecaja (Domínguez-López et al., 2020).

### 2.5.2. Tiroidna funkcija

*In vitro* i *in vivo* istraživanja na životinjama pokazala su da sojini izoflavoni, daidzein i genistein, imaju sposobnost inhibicije tiroidne peroksidaze, enzima ključnog u sintezi tiroidnih hormona, čime se smanjuje njihova proizvodnja (Rietjens et al., 2012). Suprotno tome, istraživanja na ljudima nisu uspostavila izravnu povezanost između konzumacije fitoestrogena i promjena u proizvodnji tiroidnih hormona. Iako učinak fitoestrogena na zdrave pojedince nije dokazan, pojedina istraživanja ukazuju na to da bolesnici sa subkličičkim hipotireoidizmom, koji imaju povišene razine TSH bez kliničkih simptoma, mogu razviti kliničku sliku hipotireoidizma (Domínguez-López et al., 2020).

### 3. ZAKLJUČAK

Fitoestrogeni su skupina bioaktivnih spojeva biljnog podrijetla koji imaju sposobnost oponašati ili modulirati djelovanje estrogena. Zbog svojih estrogenskih svojstava, fitoestrogeni mogu utjecati na brojne fiziološke i patološke procese. S jedne strane, predstavljaju sigurniju alternativu hormonskoj terapiji te mogu prevenirati poremećaje povezane s manjkom estrogena i procesom starenja, kao što su menopauzalni sindrom, osteoporoza i neurodegenerativni poremećaji. Također, mnogi fitoestrogeni pokazuju antikancerogena svojstva te potencijalno smanjuju rizik od razvoja tumora, posebice hormonski ovisnih tumora, kao što su tumori dojke, prostate i maternice. Pored toga, fitoestrogeni imaju pozitivan učinak na kardiometabolički sustav, uključujući smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti, regulaciju tjelesne mase, poboljšanje lipidnog profila te prevenciju dijabetesa tipa 2. Unatoč ovim koristima, fitoestrogeni, poput svih biološki aktivnih tvari, mogu imati i potencijalne štetne učinke. Naime, u ulozi endokrinih disruptora, fitoestrogeni mogu negativno utjecati na endokrini sustav i reproduktivne funkcije. Zaključno, fitoestrogeni posjeduju i korisna i štetna svojstva te njihova primjena zahtijeva pažljiv pristup. Daljnja istraživanja nužna su kako bi se dublje razumjeli njihovi mehanizmi djelovanja i definirale sigurnosne smjernice za njihovu upotrebu u prevenciji i liječenju različitih zdravstvenih stanja.



# LITERATURA

- Arnal, J. i dr., 2017. Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. *Physiol Rev*, 97(3), pp. 1045-1087.
- Bennetau-Pelissero, C., 2018. Natural Estrogenic Substances, Origins, and Effects. U: J. Mérillon & K. Ramawat, ur. *Bioactive Molecules in Food, Reference Series in Phytochemistry*. s.l.:Springer International Publishing, pp. 1-70.
- Canivenc-Lavier, M. & Bennetau-Pelissero, C., 2023. Phytoestrogens and Health Effects. *Nutrients*, 15(2), p. 317.
- Clifford, M., 2004. Diet-derived phenols in plasma and tissues and their implications for health. *Planta Med*, Svezak 70, pp. 1103-1114.
- Corona, G. i dr., 2020. Impact of lignans in oilseed mix on gut microbiome composition and enterolignan production in younger healthy and premenopausal women: an in vitro pilot study. *Microb Cell Fact*, Svezak 19, p. 82.
- Cowley, S., Hoare, S., Mosselman, S. & Parker, M., 1997. Estrogen Receptors Alpha And Beta Form Heterodimers on DNA. *J Biol Chem*, 272(32), p. 19858–19862.
- Csaba, G., 2018. Effect of endocrine disruptor phytoestrogens on the immune system: Present and future. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 65(1), p. 1–14.
- Desmawati, D. & Sulastri, D., 2019. Phytoestrogens and Their Health Effect. *Maced J Med Sci*, 7(3), pp. 495-499.
- Dixon, R. A., 2004. Phytoestrogens. *Annu Rev Plant Biol*, Svezak 55, p. 225–261.
- Domínguez-López, I. i dr., 2020. Effects of Dietary Phytoestrogens on Hormones throughout a Human Lifespan: A Review. *Nutrients*, 12(8), p. 2456.
- Ghanbari Gohari, F. & Akhlaghi, M., 2018. The Effect of Phytoestrogens on Cognitive Function and Alzheimer's Disease. *Int J Nutr Sci*, 3(4), pp. 172-176.
- Guyton, A. C. i. H. J. E., 2017. Fiziologija žene prije trudnoće i ženski spolni hormoni. U: *Medicinska fiziologija - udžbenik, 13. izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada, pp. 1037 - 1055.
- Ionescu, S. i dr., 2021. Dietary Phytoestrogens and Their Metabolites as Epigenetic Modulators with Impact on Human Health. *Antioxidants*, 10(12), p. 1893.
- Krebs, E., Ensrud, K., MacDonalds, R. & Wilt, T., 2004. Phytoestrogens for Treatment of Menopausal Symptoms: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*, 104(4), pp. 824-836.
- Lecomte, S., Demay, F., Ferrière, F. & Pakdel, F., 2017. Phytochemicals Targeting Estrogen Receptors: Beneficial Rather Than Adverse Effects?. *Int J Mol Sci*, 18(7), p. 1381.
- Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2013. - 2024. *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*. [Mrežno]  
Available at: <https://www.enciklopedija.hr/clanak/estrus>  
[Pokušaj pristupa 17. 7. 2024.].

Mayo, B., Vázquez, L. & Flórez, A., 2019. Equol: A Bacterial Metabolite from The Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. *Nutrients*, 11(9), p. 2231.

McCarver, G. i dr., 2011. NTP-CERHR expert panel report on the developmental toxicity of soy infant formula. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 92(5), pp. 421 - 468.

National Institute of Environmental Health Sciences, n.d. *Endocrine Disruptors*. [Mrežno] Available at: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine> [Pokušaj pristupa 22. 7. 2024.].

Nissen, T. & Wynn, R., 2014. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Res Notes*, Svezak 7, p. 264.

Patisaul, H. & Jefferson, W., 2010. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol*, 31(4), pp. 400 - 419.

Phang-Lyn, S. & Llerena, V., 2023. *Biochemistry, Biotransformation*. [Mrežno] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544353/> [Pokušaj pristupa 10. 9. 2024].

Poluzzi, E. i dr., 2014. Phytoestrogens in Postmenopause: The State of the Art from a Chemical, Pharmacological and Regulatory Perspective. *Curr Med Chem*, 21(4), pp. 417-436.

Rietjens, I., Sotoca, A., Vervoort, J. & Louisse, J., 2012. Mechanisms underlying the dualistic mode of action of major soy isoflavones in relation to cell proliferation and cancer risks. *Mol Nutr Food Res*, 57(1), pp. 100-13.

Rusidzé, M. i dr., 2021. Estrogen receptor- $\alpha$  signaling in post-natal mammary development and breast cancers. *Cell Mol Life Sci*, 78(15), p. 5681–5705.

Setchell, K. D., 1998. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *J Nutr*, p. 1333S–1346S.

Setchell, K. D., 2002. The Clinical Importance of the Metabolite Equol—A Clue to the Effectiveness of Soy and Its Isoflavones. *Am J Nutr*, Svezak 68, pp. 1333S-1346S.

Sirotkin, A., 2014. Phytoestrogens and their effects. *Eu J Pharm*, Svezak 741, p. 230–236.

Soni, M. i dr., 2014. Phytoestrogens and cognitive function: a review. *Maturitas*, 77(3), pp. 209-220.

Torrens-Mas, M. & Roca, P., 2020. Phytoestrogens for Cancer Prevention and Treatment. *Biology (Basel)*, 9(12), p. 427.

Usman, M. S., Khan, M. S. & Butler, J., 2021. The interplay between diabetes, cardiovascular disease, and kidney disease.. *ADA Clinical Compendia*, 1(2021), pp. 13-18.

Walle, T., 2011. Bioavailability of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Svezak 1215, pp. 9-15.

Yellayi, S. i dr., 2003. The phytoestrogen genistein suppresses cell-mediated immunity. *J Endocrinol*, 176(2), pp. 267-274.